

## 論文内容の要旨

氏名	矢野 裕己
Overexpression of GRK2 in vascular smooth muscle leads to inappropriate hypertension and acute heart failure as in Clinical Scenario 1  (和訳)  GRK2を血管平滑筋で過剰発現させることで過度な血圧上昇ひいてはCS1急性心不全様の病態を呈した	

### 論文内容の要旨

【背景】急性心不全は臨床病態的観点から Clinical scenario (CS) を用いて分類され、CS1 は全身浮腫を伴わない肺うっ血と急激な血圧上昇を特徴とする急性心不全の病態である。CS1 は血管拡張薬投与で改善するため、その機序は急激な血管抵抗の上昇に起因すると考えられているが、詳細なメカニズムは解明されていない。心不全の発症および増悪において交感神経系は重要な役割を果たし、心臓の  $\beta$  アドレナリン受容体 ( $\beta$ -AR) が過剰な交感神経刺激を受けると、G タンパク共役受容体キナーゼ 2 (GRK2) の働きで  $\beta$ -AR が脱感作されることが過去に報告されている。一方、血管平滑筋の  $\beta$ -AR が心不全で果たす役割に関しては報告がないが、血管平滑筋の収縮と弛緩は心臓の後負荷を調節する。一般的に、 $\beta$ -AR 活性化により、心室では  $\beta$  1-AR を介して陽性変力作用を惹起し、抵抗血管では  $\beta$  2-AR を介して血管を拡張させて後負荷を減少させる。従って、心臓と抵抗血管の双方が一回心拍出量が増加する方向に働く。我々は、何らかの原因で血管平滑筋における GRK2 発現量が増え、そこにストレス等で過剰な交感神経刺激が生じると、血管平滑筋における  $\beta$ -AR が脱感作され、血管抵抗が上昇して afterload mismatch を起こし、CS1 様の病態を来すとの仮説を立てた。本研究では、GRK2 を血管平滑筋で過剰発現させたマウスにカテコラミン刺激を与え、CS1 急性心不全様の病態を呈するかを検討した。

【方法】アデノ随伴ウイルスベクターを用いて、*myosin heavy chain 11* プロモーターの存在下に 8 週齢の野生型雄マウスの血管平滑筋に、GRK2 (GRK2 群) または green fluorescent protein (対照群) 遺伝子を過剰発現させた。16 週齢時、観血的血圧測定用カテーテルを用いて、エピネフリン腹腔内投与下で血圧と心拍数を測定し、肺重量、左室での *natriuretic peptide B (Nppb)* の mRNA 発現量、心重量、および経胸壁心エコーを用いて左室駆出率の計測を行い、CS1 急性心不全と類似の病態を呈するか検討した。

【結果】イソフルラン麻酔下におけるベースラインの収縮期血圧は、GRK2 群で有意に高値であった ( $86.3 \pm 1.7$  mmHg vs.  $93.8 \pm 2.5$  mmHg,  $P = 0.020$ )。エピネフリンを腹腔内投与すると両群で収縮期血圧が上昇したが、上昇度合は GRK2 群でより顕著であった ( $+22.5 \pm 4.3$  mmHg vs.  $+36.0 \pm 4.0$  mmHg,  $P < 0.01$ )。さらに、GRK2 群では対照群と比較して、肺の水分量が多く ( $4.28 \pm 0.05$  mg/g vs.  $4.76 \pm 0.15$  mg/g,  $P < 0.01$ )、*Nppb* の mRNA 発現量も増加していた ( $0.49 \pm 0.10$  vs.  $0.87 \pm 0.15$ ,  $P = 0.042$ )。また、心重量および左室駆出率に有意な変化は見られず、これらは CS1 急性心不全に矛盾しない結果であった。

【結論】血管平滑筋で GRK2 を過剰発現させると、過度な血圧上昇ひいては CS1 急性心不全類似の病態を呈した。